

Aus dem Anatomischen Institut
der Freien Universität Berlin (FB 1/WE 01)
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. E. Wüstenfeld
Arbeitsgruppe Professor Dr. H.-J. Merker

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Vorniere des Hühnchens und ihrer Auflösung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Erna Elisabeth Stempinski
aus Habelschwerdt/Schlesien

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Anatomischen Institut
der Freien Universität Berlin (FB 1/WE 01)
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. E. Wüstenfeld
Arbeitsgruppe Professor Dr. H.-J. Merker

Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Vorniere des Hühnchens und ihrer Auflösung

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Erna Elisabeth Stempinski
aus Habelschwerdt/Schlesien

Referent: Professor Dr. med. H.-J. Merker

Koreferent: Professor Dr. med. W. Schwarz



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 26.4.76

U. S. S. R. S. S. R.

1. Einleitung

2. Die Bedeutung der Arbeit

3. Die Aufgaben der Arbeit

4. Die Aufgaben der Arbeit

Meinem Mann Uwe Olaf

5. Die Aufgaben der Arbeit

6. Die Aufgaben der Arbeit

7. Die Aufgaben der Arbeit

8. Die Aufgaben der Arbeit

9. Die Aufgaben der Arbeit

10. Die Aufgaben der Arbeit

11. Die Aufgaben der Arbeit

12. Die Aufgaben der Arbeit

Gliederung :

I. Einleitung

II. Material und Methoden

III. Befunde

Funktion

Auflösung

Wolff'scher Gang

IV. Diskussion

Funktion

Auflösung

Wolff'scher Gang

V. Zusammenfassung

Literaturhinweise

Bildanhang

I. Einleitung

Bei der Niere finden wir nicht eine allmähliche Entwicklung eines Organes, sondern die Anlage dreier Organe - pronephros, mesonephros und metanephros - von denen jedes dem jeweiligen Entwicklungsabschnitt angepaßt ist. Dabei wiederholt die Ontogenese die Phylogenese. Ein Harnorgan, die Vorniere, besitzen Amphioxus und Myxinoiden; zwei, ein vorläufiges (Vorniere) und ein bleibendes, die Urnieren, Teleostier, Ganoiden, Selachier, Petromyzonten, Dipnoer und Amphibien; drei, zwei provisorische und eine bleibende, die Nachnieren, die Amnioten.

Kranial beginnt die Zerlegung des Mesodermkeiles von der medialen Fläche aus in primäre Ursegmente. Diese setzen sich von den lateralen Seitenplatten unter Bildung von segmental angeordneten Ursegmentstielen ab. Letztere bilden den Mutterboden für die Kanälchen aller drei Harnorgane. Daraus resultieren zumindest für die ersten beiden Nierengenerationen die ursprüngliche segmentale Anlage und ihre retroperitoneale Lage. In kraniokaudaler Richtung schreiten die Bildung, Differenzierung und schließlich auch die Degeneration der Tubuli fort. Aus den Ursegmentstielen stülpen sich bei der Vornierenentwicklung die Hauptkanälchen aus, die tubuli principales, und verschmelzen zum Sammelgang, dem ductus collectivus, bekannt als Wolffscher Gang. Später löst sich der mediale Anteil des Ursegmentstieles zu Mesenchym auf und die dadurch entstehende Öffnung im lateralen Ursegmentstiel schließt sich zum Ergänzungskanälchen, zum tubulus supplementarius. Dem folgen Längenwachstum und Erweiterung des Ergänzungskanälchens zum inneren Vornierenkammerchen und einem engen lateralen Rest, dem Nephrostomalkanälchen.

Zwei Aortenäste bilden den äußeren und inneren Gefäßknäuel, den Glomerulus. Der innere buchtet die mediale Wand des Vornierenkammerchens ein, der äußere, völlig unabhängig davon, einen benachbarten Teil der Leibeshöhle, der sich

vom übrigen Teil des Coelums als äußere Vornierenkammer abschnüren kann (Clara, 1955; Starck, 1970).

Ein Vornierensegment besteht aus Hauptkanälchen, Vornierenkammerchen, Nephrostomalkanälchen, dem äußeren und inneren Glomerulus und eventuell der äußeren Vornierenkammer. Mit aufsteigender Wirbeltierklasse vermindert sich die Zahl der ausgebildeten Vornierensegmente. Beim Hühnchen finden wir bis zu vier Kanälche, lokalisiert an den dorsalen Winkeln der Coelomhöhle in Höhe der Herzanlage (Patten, 1948).

Die lichtmikroskopische Darstellung der Vorniere und die Deutung ihrer Befunde läßt eine Reihe von Problemen offen:

1. ob die Tubuli der Vorniere der Vögel und Säuger funktionsfähig sind. Eng damit verknüpft ist das elektronenmikroskopische Problem der **Z e l l k o n t a k t e**.
2. bestehen keine Vorstellungen über den morphologischen Ablauf in dem Mechanismus der **A u f l ö s u n g**.

Das flüchtige Auftreten vieler Vornierentubuli und ihre abgekürzte Entwicklung, die geringe Zahl vollausgebildeter Vornierensegmente veranlaßte Felix (1909) und andere Lichtmikroskopiker, eine Funktion zu verneinen.

Gersh, J. (1937) und Jafee (1963) zogen die Hilfsmethoden der Farbstoffelimination (Phenolrot und Ferrocyamid) heran. Ihre Ergebnisse stimmen mit den Enzymbestimmungen von Junqueira (1951, Phosphomonoesterase) und Gibley, C.W.Jr. (1967) und Moog (1964) (saure Phosphatase) überein, wonach eine Ausscheidungsfunktion am 4. Inkubationstag beginnen soll, d.h. erst in der Blütezeit des Mesonephros.

Ältere Autoren hielten eine Funktion des Pronephros für möglich (Literatur siehe Felix 1909).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen bestehen darüber nach unseren Informationen nicht. Aufgrund ihres höheren Auflösungsvermögens und ihrer präparatorischen Methoden kann die Elektronenmikroskopie zu dem Problem der Funktion Stellung nehmen.

Als ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Funktion müssen sich die Zellkontakte erweisen. Die Voraussetzung für eine gerichtete selektive Permeation von Substanzen und eines aktiven Transportes von Ionen in dem Tubulussystem des Pronephros muß, in Analogie zu anderen Epithelverbänden, die Kontinuität der epithelialen Auskleidung sein. Hier darf also nicht oder kaum ein interzellulärer Transport vor sich gehen. Ähnliche Vorgänge laufen auch bei der Funktion der bleibenden Niere, des Darmes und anderer einschichtiger Epithelverbände ab.

Aufgrund zahlreicher elektronemikroskopischer Untersuchungen konnte an diesen Organen die Funktion mit der Struktur in Verbindung gesetzt und die Morphologie dieser Permeabilitätsverhältnisse erarbeitet werden. Diese Befunde müssen bei der funktionellen Deutung der Morphologie des Pronephros berücksichtigt werden (Merker, 1969; Loewenstein, 1967).

Der interzelluläre Transport in einschichtigen Epithelverbänden wird durch besondere Kontaktzonen verhindert, die als kontinuierliches Band den apikalen Bereich umziehen. In diesem Bereich geht der Interzellularraum verloren, und die äußeren Lamellen der doppelt strukturierten Zellmembran fließen zusammen. Gleichzeitig verdichtet sich das anliegende Zytoplasma geringfügig. Loewenstein (1967) konnte zeigen, daß diese Kontaktzonen für Ionen und andere kleinmolekulare Substanzen parallel zur Zellmembran - also im Interzellularraum - nicht, senkrecht dazu dagegen frei durchlässig sind. Kontaktstellen mit diesem Aussehen und dieser Funktion sind im elektronenmikroskopischen und physiologischen Schrifttum mit zahlreichen Namen belegt worden: Schlußleistenetz, Nexus, tight junction, conula occludens. Alle Substanzen, die senkrecht zur einschichtigen Epithellage permeieren, müssen deshalb fast ausschließlich transzellulär ihren Weg suchen. Dadurch vermag die Zelle eine hundertprozentige Kontrolle über die Aufnahme und Abgabe von Stoffen durchzuführen. Eine funktionierende Vorniere müßte also in Analogie zu diesen Befunden Kontaktstellen nach Art der

conulae occludentes zwischen den Zellen aufweisen.

Weitere Hinweise für eine funktionsfähige Niere könnten im Vergleich mit dem elektronenmikroskopischen Bild der bleibenden Niere gewonnen werden. Hier finden sich als Zeichen einer ausgeprägten Rückresorption ein gut ausgebildeter Bürstensaum und ein sogenanntes basales Labyrinth. Großmolekulare Stoffe können vesikulär aufgenommen und in Granula gespeichert werden. Für eine Veränderung des Tubulusinhaltes durch eine Ausscheidungsfunktion (Sekretion) sprechen Sekretgranula, ein gut ausgeprägter Golgiapparat und Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums. Diese morphologischen Kennzeichen der Niere könnten deshalb ebenfalls eine Funktion des Pro-nephros nahelegen.

Ein Stadium höchster Entwicklung existiert sicher bei der Vorniere aufgrund des kraniokaudalen Reifungsgefälles nicht. Während der Entfaltung der kaudalen Abschnitte fallen die kranialen bereits der Auflösung anheim. Nach Felix setzt die Rückbildung bei Säugerembryonen mit 23 Ursegmenten ein, bei Hühnerembryonen müssen nach den Keibel'schen Normentafeln ähnliche Werte angenommen werden.

Seit der Erarbeitung des Lysosomenkonzeptes von De Duve (1959, 1963, 1964) sind unsere Vorstellungen über Auflösungsvorgänge von Zellen und Geweben viel genauer geworden. Fast alle Zelltypen sind in der Lage, lytische Enzyme zu bilden, die zelleigenes und zellfremdes Material abbauen können. Derartige Vorgänge konnten im Embryo bereits in einer Vielzahl von Geweben nachgewiesen werden. Der übereinstimmende morphologische Auflösungsmechanismus kann folgendermaßen beschrieben werden:

Die Einstellung der Funktion und die Drosselung des Stoffwechsels in den einzuschmelzenden Geweben führt einmal zu einem Kompensationsversuch der Zellen. Sie sequestrieren überflüssiges Material, versuchen es mit Hilfe lysosomaler Enzyme aufzulösen. Die Zellschädigung zieht die zytoplasmatischen, besonders die lysosomalen, Membranen

so in Mitleidenschaft, daß die Enzyme in das Zytoplasma ausströmen. Die Zelle zerfällt, Bruchstücke werden durch mesenchymale Zellen abgeräumt. Andererseits können Zellen primär fragmentieren, und die Bruchstücke werden dann sekundär phagocytiert und in Phagolysosomen abgebaut. Ein Verdämmern ohne lysosomale Beteiligung ist allerdings auch beobachtet worden (Schweichel, 1970; Schweichel und Merker, 1972; Heidekrüger und Merker, 1972). Im histochemischen Bereich imponieren diese Vorgänge durch eine Zunahme des Schlüsselenzyms des lysosomalen Enzymspektrums, der sauren Phosphatase. Wenn also auch die Vorniere auf diesem Wege eingeschmolzen und beseitigt wird, müßten in ihrem Bereich ähnliche Strukturen zu finden sein.

Als wichtigstes Ereignis der kurzlebigen ersten Nierengeneration bleibt die Bildung des Wolffschen Ganges. Auf seinem Weg kaudalwärts nimmt er auch Kanälchen der Urnieren auf, wird zum Urnierengang und wächst an der Coelomhöhle entlang, in der Urogenitalfalte, in Richtung auf die Kloake. Beim männlichen Geschlecht entsteht aus dem Wolffschen Gang der Ductus deferens, beim weiblichen wird er nicht zur Bildung der Geschlechtsorgane herangezogen, sondern degeneriert bis auf wenige Rudimente.

Ein wesentlicher Diskussionspunkt der Lichtmikroskopiker betraf das Problem, wie der freie Endabschnitt die lange Entfernung vom unteren Urnierenpol bis zur Kloake überwindet: durch Wachstum per appositionem oder durch Sprossung. Elektronenmikroskopische Untersuchungen dieses Abschnittes könnten Kriterien für eine physiologische und gerichtete Invasion des Epithels in Bindegewebe erkennen lassen. Im Gegensatz zu maligner Proliferation erscheinen diese Befunde besonders bedeutsam.

Inzwischen konnten einige Beispiele von gerichteten Epithelproliferationen in das Mesenchym elektronenmikroskopisch dargestellt und diskutiert werden:

1. Die gerichtete kontrollierte Sprossung epithelialer Zellen in das Mesenchym, z.B. Zahnleistenbildung, Haar-

und Drüsenbildung. In diesen Fällen bleiben Epithel und Bindegewebe immer durch eine Basalmembran getrennt, die dafür allerdings ständig dem Wachstumsprozeß durch Einbau neuen Materials angepaßt werden muß (Literatur siehe Baldus, 1969; Noack, 1972).

2. Das maligne Wachstum von Epithelzellen in das Bindegewebe hinein (Frei, 1962; Busch, 1970). Dabei durchbricht das Epithel mit kleinen Fortsätzen die Basalmembran, drängt größere Zytoplasmateile durch diese Lücke und zerreißt die Basalmembran schließlich ganz. Während beim ersten Beispiel die Epithelbindegewebsgrenze glatt und gut definierbar ist, ist sie hier außerordentlich unregelmäßig und nur bei einer großen Zahl von Schnitten genau zu beurteilen.
3. Das Beispiel der Gefäßsprossung.
Dabei schieben sich kolbenartig verklebte Endothelfortsätze, die durch tight junction und Verzahnung bereits einen hohen Haftungsgrad aufweisen, in das Bindegewebe hinein.

Das elektronenmikroskopische Bild der Wachstumszone des Wolff'schen Ganges kann mit diesen Vorgängen verglichen werden, um zu entscheiden, ob eine Zuordnung möglich ist. Abweichende Befunde würden für eine Apposition mesenchymaler Zellen aus der Nachbarschaft sprechen.

Bei der elektronenmikroskopischen Darstellung der Funktion und des Abbaues der Vorniere kann deshalb gleichzeitig zu den Problemen des Wachstums des Wolff'schen Ganges Stellung genommen werden. Da es uns gelang, bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung entsprechender Embryonen Bilder von der Vorniere und des Wolff'schen Ganges zu erhalten, soll dies in der folgenden Arbeit geschehen.

II. Material und Methoden

Die Keime für unsere Untersuchungen lieferte ein Hühnerstamm, der seit Jahren zu Versuchen im II. Anatomischen Institut herangezogen wird. Seine gleichmäßige Schlüpfungsrate ist daher bekannt.

Die Eier wurden in einem Zeitraum von 24 Stunden gesammelt, was eine gewisse Streubreite der Entwicklungsstadien erklärt und bei 37° 24 - 90 Stunden lang bebrütet.

Fixiert wurden die Keimscheiben in situ nach Eröffnen der Eier von der Flachseite her und nach Absaugen von Eiweiß. Die Fixationslösung bestand aus 2,5 %-igem Glutaraldehyd, gepuffert in Cacodylat- oder Phosphatpuffer bei pH 7,4. Die Fixationsdauer betrug eine Stunde. Danach wurde die Fixierlösung abgegossen, mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und eine 1 %-ige OSO_4 -Lösung gepuffert mit Veronal-Acetat-Puffer bei pH 7,4 auf das Objekt aufgebracht. Die Lösung wurde nach einer Stunde ebenfalls mit Kochsalzlösung abgespült. Jetzt konnte die gehärtete Keimscheibe ohne größere Verletzungen entnommen werden.

Entwässert wurde anschließend in einer Acetonreihe von 50, 70, 90, 95 und 100 % Aceton. Die einzelnen Stufen überschritten dabei eine Dauer von 30 Minuten nicht.

Imprägniert wurde mit dem Einbettungsmittel Mikropal über mehrere Mischungsstufen: Aceton (100 %) - Mikropal: 3:1 und 1:1 über mehrere Stunden und 1:3 über Nacht.

Eingebettet in reines Mikropal standen die Präparate für mehrere Stunden im Brutschrank bei 37° und polymerisierten dann für 48 Stunden bei 60°. Zur genauen Orientierung der Keimscheiben und frühembryonalen Stadien im Schnitt wurden sie auf vorpolymerisierte Mikropalflächen in Petrischalen eingebettet.

Zur Herstellung von Bemidickschnitten ließen sich die Embryonen in Form kleiner Blöcke ausschneiden. Dabei mußte auf eine annähernd senkrechte Schnittebene geachtet werden.

Es wurden 1 Mikron dicke Schnitte angefertigt, die zur Kontrolle der Schnittebene in einer 1 %-igen boraxhaltigen Giemsalösung bei 60 % angefärbt und dann lichtmikroskopisch beurteilt wurden. Nach Erreichen der gesuchten Abschnitte schloß sich die Herstellung von Dünnschnitten an LKB-Ultratomen (1 - 3) oder Serval-Mikrotomen an. Kontrastiert wurden die Schnitte mit Uranylacetat für 15 Minuten und anschließend mit Bleicitratlösung nach Reynolds für 15 Minuten.

Die Aufnahmen wurden an Siemens-Elmiskopen 1 und 1 a bei einer Strahlspanne von 80 KV, Blende 50/200 Mikron mit einer Primärvergrößerung von 1500 - 40.000 gemacht. Alle Messungen wurden mit einer Zeiss-Meßlupe an 3,5-fachen Papiervergrößerungen der Originalplatten durchgeführt.

III. Befunde

Die elektronenmikroskopische Präparationstechnik, sowie die geringe Größe und Dicke der Schnitte, machen die gerichtete Suche nach einem derart kleinen und passageren Organ außerordentlich schwierig. Trotz der sogenannten Semidickschnittmethode würde ein systematisches Durcharbeiten beträchtliche Zeit erfordern. Man ist also bei der Deutung der Vornierenstruktur wesentlich auf zufällige Bilder angewiesen. In den letzten Jahren konnten derartige Bilder bei Bearbeitung auch anderer Problemstellungen gesammelt werden, die mit zusätzlichen eigenen Schnittserien die Grundlage dieser Arbeit sind.

Die Vornierenkanälchen werden auch im elektronenmikroskopischen Bild von einem deutlich einschichtigen Epithel umgeben. Aufgrund des elektronenmikroskopischen Bildes der Zelloberflächen können jedoch zwei unterschiedliche Zelltypen gefunden werden, zwischen denen es jedoch Übergänge gibt:

1. Zellen, deren Zellmembran apikal, zum Lumen hin, einen unregelmäßigen Verlauf haben und denen einzelne oder sogar gruppierte kleine plumpe Mikrovilli mit einer ungefähren Länge von 0,4 - 0,5 Mikron und einer Breite von 0,1 Mikron aufsitzen. Diese Zellen entwickeln häufig auch in ihrer lateralen Membran lange finger- oder plattenartige Fortsätze, die entweder in den Interzellularraum hineinragen oder sich mit den entsprechenden Fortsätzen der Nachbarzellen verzahnen. Zwischen zwei benachbarten Zellen klappt hier oft ein gut ausgeprägter Interzellularspalt. Der Kontakt zwischen zwei Zellen ist locker. Auf weiten Strecken finden sich undifferenzierte Kontaktzonen mit einem Interzellularraum von 150 - 200 Å Breite. Zum Lumen hin findet man häufig "tight junctions". Dabei geht an den Stellen, wo sich die Membranen benachbarter Zellen zuerst treffen, der Interzellularraum verloren, und die äußeren Lamellen der doppelten Zellmembran flie-

Ben zu einer einheitlichen dunklen Linie zusammen. Die Länge dieser Kontaktstrecke ist relativ kurz und beträgt im Höchstfall 0,2 Mikron. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß einzelne Kontakte dieser Beschreibung nicht entsprechen. Hier haben wir zwar eine Annäherung beider Zellmembranen und eine Verengung des Interzellularraumes, eine Verschmelzung der äußeren Lamellen der Zellmembran tritt aber nicht auf. Diese Stellen entsprechen einem sog. "close contact".

Die Zellen dieses 1. Zelltyps sind deutlich polar aufgebaut. Der Kern liegt mehr zur Basis hin und ist rund bis längsoval. Er hat ein aufgelockertes Karyoplasma ohne auffällige Chromatinverdichtungen. Der Nucleolus mittlerer Größe mit einem Gehalt an feinfilamentären und granulären Strukturen ist meistens in aufgelockerter Form vorhanden. Basal und in der Umgebung des Kernes überwiegen gruppiert angeordnete freie Ribosomen, die sogenannten Polysomen. Daneben kommen runde bis länglich ovale Mitochondrien vor, deren Länge von 0,2 - 0,8 Mikron schwankt. Sie sind vom Cristaetyp, jedoch fällt häufig ein unregelmäßiger Verlauf der Cristae auf. Große Areale können sogar leer sein. Angedeutete Schwellungserscheinungen der Mitochondrien sind in embryonalen Geweben ab und zu zu beobachten. Sowohl in den basalen Abschnitten, bevorzugt aber auch apikal, finden sich kurze Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums mit Ribosomenbesatz (rauhes ER). Zwischen Kern und apikaler Zellmembran ist der Golgiapparat lokalisiert. Er besteht aus ein bis drei kurzen Paketen flacher Hohlräume, an deren Enden und in deren Umgebung eine große Zahl von 500 - 1500 Å großen Vesikeln lokalisiert sind. Von dem Golgizentrum strahlen häufig Mikrotubuli angedeutet radiär in das umgebende Zytoplasma aus. In der Nähe des Golgiapparates oder mehr zum Lumen hin kommen darüber hinaus noch einzelne kleine, runde oder langgestreckte membranbegrenzte Strukturen vor, die einen elektronendichten Inhalt haben. Auch im apikalen Bereich ist eine große Zahl von Polysomen regellos zwischen den

beschriebenen Organellen verteilt.

2. Der zweite Zelltyp zeigt im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Zellen sowohl apikal als auch lateral einen relativ glatten Verlauf der Zellmembran. Das Fehlen von Fortsätzen erlaubt ein enges Zusammenrücken benachbarter Zellen. Größere Interzellularräume sind hier deshalb viel seltener anzutreffen. Gegenüberliegende Zellmembranen verlaufen auf langen Strecken parallel zu einander, nur getrennt von einem Interzellularspalt von 150 - 200 Å Breite. Besondere Haftpunkte finden sich nur im apikalen Bereich. Hier kommen die bereits beschriebenen Zonulae occludentes vor, die eine zusätzliche leichte Verdickung des angrenzenden Zytoplasmas aufweisen. Desmosomen und Verzahnungen fehlen völlig. Das Zytoplasma dieser Zellen ist weniger strukturiert als das der ersten Gruppe.

Obwohl der Kern häufig basal lokalisiert ist, ist die Polarität weniger stark ausgeprägt. Es überwiegen freie Ribosomen, zwischen denen regellos verteilt Mitochondrien, kurze Hohlräume des rauen ER und einige elektronendichte Einschlüsse im Zytoplasma zu finden sind. Die Mitochondrien sind in diesen Zellen vorwiegend rund und fallen durch ihre von Cristae freien Bezirke auf.

Bei genauer Durchmusterung dieser Bilder fällt auf, daß der zweite glatte Zelltyp in zwei Verbänden vorkommt, einmal zeigt das einschichtige Epithel eine klare Abgrenzung zum Bindegewebe hin. Diese Abgrenzung wird noch hervorgehoben durch eine etwa 200 - 300 Å breite Basalmembran, die in etwa 200 Å Abstand parallel zur basalen Zellmembran verläuft. Der andere Zellverband aus Zellen des zweiten Typs zeichnet sich dagegen durch eine weniger scharfe Begrenzung zum Bindegewebe hin aus. Einzelne Zellen wölben sich in das umgebende Mesenchym vor und gestalten so die Epithel-Mesenchymgrenze sehr zerklüftet. Hier fehlt auch eine Basalmembran.

Die Basalmembran, die bei den Zellen des ersten Typs immer, bei den Zellen des zweiten Typs jedoch nur manchmal

vorhanden ist, hat ein deutlich gelockertes Aussehen. Bei höheren Vergrößerungen erscheint sie noch außerordentlich porös, in kurzen Abschnitten fehlt sie häufig ganz. Sie besteht vorwiegend aus filamentärem Material. Die für die reife Basalmembran elektronendichte Grundsubstanz scheint noch zu fehlen.

In der Umgebung der Tubuli der Vorniere findet sich typisches lockeres Mesenchym: Isolierte Zellen mit mehreren unterschiedlich langen und dicken und unterschiedlich geformten Zellfortsätzen liegen locker verteilt in einer hellen Grundsubstanz. Die Fortsätze berühren sich nur an einzelnen Stellen. Besondere Kontaktspezialisierungen treten aber nicht auf. Ein Interzellularspalt von 150 - 200 Å Breite bleibt immer erhalten. Bei hohen Vergrößerungen lassen sich in diesem bindegewebigen Interzellularraum feine unregelmäßig verlaufende Filamente von 40 - 100 Å Durchmesser nachweisen. Sie liegen entweder einzeln oder in Plaques. Vereinzelt finden sich auch dickere Strukturen, sog. Fibrillen von 150 - 200 Å Durchmesser, in denen sich bereits eine sog. kontinuierliche Querstreifung angedeutet nachweisen läßt. Die Fortsätze der Mesenchymzellen können an die Basalmembran heranreichen, durchbrechen sie aber nie. In den von Basalmembranen freien Abschnitten nähern sich diese bis auf einen Abstand von 150 - 200 Å. Die Mesenchymzellen selbst zeichnen sich durch freie Ribosomen des rauen ER aus.

Auflösung

Die ersten Anzeichen der Auflösung des epithelialen Vornierenverbandes bestehen in einer Zunahme elektronendichter Einschlüsse. Dabei können zwei Typen unterschieden werden:

Ein Einschlusstyp zeigt alle Übergänge von runder Form bis zu sternförmiger Verästelung. Er enthält eine homogene Substanz von mittlerer Elektronendichte. Eine typische Membranbegrenzung ist nicht deutlich nachzuweisen.

Seine Größe schwankt zwischen 0,1 Mikron und 0,5 Mikron. Es handelt sich in Analogie zu ähnlichen Inklusionen in anderen Zellen um Lipideinschlüsse.

Der zweite Einschlußtyp kann beträchtlich größer werden (bis zu 10 Mikron) und wird von einer begrenzenden Membran vom Unit-membrane-Typ umhüllt. Der Inhalt ist außerordentlich variabel. In einzelnen Einschlüssen findet man nur eine sehr geringe Menge granulären Materials und Membranbruchstücke. Andere dagegen sind vollgestopft mit elektronendichtem Material von vorwiegend granulärem Charakter, aus dem sich Membranbestandteile hervorheben. Der überwiegende Teil der Einschlüsse des zweiten Typs enthält aber zytoplasmatische Bestandteile. Sämtliche Organellen können nachgewiesen werden: Mitochondrien, Ribosomen, endoplasmatisches Retikulum und die verschiedenen Arten von Einschlüssen. Aufgrund dieser Morphologie muß der zweite Einschlußtyp als Zytolysosom betrachtet werden.

Im weiteren Verlauf des Vornierenabbaues nimmt die Zahl der Zytolysosomen in der Einzelzelle laufend zu. Die Fettein-schlüsse verschwinden allmählich. Es kommen in diesem Stadium Zellen vor, die wegen der großen Zahl der Zytolysosomen hochaktiven Freßzellen entsprechen. Der nächste Schritt ist offenbar der Zerfall des epithelialen Verbandes. Offenbar platzen die Lysosomenmembranen, die lytischen Enzyme gelangen in das Zytoplasma, und schließlich geht die ganze Zelle durch Fragmentation und Auflösung zugrunde. Während dieser Vorgänge geht die Abgrenzung zum Bindegewebe hin verloren, die Basalmembran löst sich auf, und mesenchymale Zellausläufer drängen sich zwischen die Epithelzellen. Sie beginnen jetzt die zytolysosomenhaltigen Epithelzellen und ihre Bruchstücke in toto oder teilweise zu phagozytieren. Dadurch beladen sie sich zunehmend mit phagolysosomalen Einschlüssen und entsprechen jetzt Phagozyten. Diese phagozytotische Aktivität führt zu einem Bild, das auch typisch ist für Freßzellen des erwachsenen Organismus. Das Bild der Phagolysosomen variiert in der Folgezeit außerordentlich stark. Während anfangs noch Zell-

bestandteile deutlich zu differenzieren sind, lösen sich die strukturierten Bestandteile allmählich auf. Die Elektronendichte nimmt zu, und es erscheint granuläres Material. Diese Abräumvorgänge müssen relativ schnell vor sich gehen. Nirgendwo kommt es zu einer größeren Anschoppung von Freßzellen. Auch die Zahl und die Größe der phagozytierten Einschlüsse nimmt schnell ab.

Der Wolff'sche Gang

Der fertig entwickelte Wolff'sche Gang in den von uns untersuchten Stadien zeichnet sich durch eine regelmäßige einschichtige Packung kubischer bis zylindrischer Epithelzellen aus. Die Kerne sind rund bis oval und mehr zur Basis hin lokalisiert. Eine deutlich ausgebildete Basalmembran von 300 - 400 Å Dicke grenzt das Epithel gegen das Bindegewebe hin ab. Die basale Zellmembran und auch die parallel dazu ziehende Basalmembran haben einen relativ glatten Verlauf. Ihr Abstand beträgt 200 Å. Die lateralen Zellmembranen verlaufen ebenfalls überwiegend gradlinig und zeigen nur einige plumpe Fortsätze. Die Zahl und Weite der Interzellularräume ist deshalb gering. In den gradlinig verlaufenden Abschnitten findet sich zwischen den Membranen benachbarter Zellen auf langen Strecken meistens nur ein Interzellularraum von 150 - 200 Å Breite. Der Zellapex zum Lumen hin buckelt sich etwas vor, ist aber sonst bis auf wenige kleine Fortsätze glatt. Besonders differenzierte Kontaktstellen in Form von Desmosomen oder ausgeprägteren Verzahnungen kommen nicht vor. Allerdings sind im apikalen Bereich die Interzellularräume durch "tight junctions" oder wenigstens durch "close contacts" verschlossen.

Durch die etwas basale Lagerung der Kerne sind die Zellen angedeutet polarisiert. Die Organellen selbst sind jedoch relativ regellos verteilt. Es überwiegen freie Ribosomen und Gruppenformen (Polysomen) und große (2 - 3 Mikron) Mitochondrien mit einer etwas auffälligen Morphologie. Sie machen einen etwas geblähten Eindruck. Die

Matrixdichte ist gering, die Cristae verlaufen vorwiegend in der Peripherie und können anastomosieren und ring- bzw. bogenförmig verlaufen. Daneben kommen noch einzelne kurze Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums vor und einige dunkle Einschlüsse.

Der Kern selbst ist in den meisten dieser embryonalen Zellen mit ein bis drei großen aufgelockerten Nucleoli versehen. Das Karyoplasma ist hell und aufgelockert. Chromatinverdichtungen kommen in der Interphase fast nicht vor, wenn man von einzelnen randständigen Bezirken absieht, die offenbar das X-Chromosom darstellen.

In Schnittserien, die weiter kaudal liegen, lassen sich Abweichungen von diesem Bild darstellen, die auf den Wachstumsprozeß zu beziehen sind. An der Morphologie der Zellorganellen des Kernes ändert sich wenig. Die Zahl der übrigen nimmt nach kaudal hin ab, die der Ribosomen zu. Bis in die Knospe sind die Epithelzellen des Wolff'schen Ganges durch "tight junctions" und "close contacts" verhaftet. Nach diesen Befunden muß also angenommen werden, daß während der Proliferation der Epithelröhre eine freie Verbindung des Lumens zum mesenchymalen Interzellularraum hin nicht existiert. Je weiter die Schnittrichtung nach kaudalwärts liegt, umso unregelmäßiger wird die Grenze zum Mesenchym hin. Dabei verschwindet auch die Basalmembran. Sie ist zunächst noch in Form unterschiedlich langer Abschnitte oder isolierter Plaques nachzuweisen. Allmählich aber werden die von Basalmembranen freien Abschnitte immer länger. In hohen Vergrößerungen bestehen die Bruchstücke der Basalmembran aus aufgelockerten Filamentknäueln, die Einzelfilamente sind etwa 30 - 80 Å dick. In diesen Abschnitten ist zwar die Basalmembran auf weiten Strecken vorhanden und glatt, jedoch ziehen einzelne Epithelzellfortsätze, die bis zu 0,3 Mikron breit und einige Mikron lang sein können, einzeln oder in Gruppen durch die Basalmembran hindurch in das mesenchymale Bindegewebe hinein. Diese Art der Fortsatzbildung verschwindet nach kaudal wieder. Jetzt wölben sich ganze Zellen in das Binde-

gewebe hinein vor. Einzelne Zellen scheinen sogar nur im basalen Bereich der Epithelzellen verankert zu sein, d.h. sie erreichen das Lumen nicht. Es müßte jetzt von einem mehrschichtigen Epithel gesprochen werden. Die geringe Schnittdicke erschwert aber die sichere Entscheidung, ob einzelne Zellen tatsächlich nicht das Lumen erreichen. Zweifellos besteht aber eine deutliche Mehrreihigkeit. Vereinzelt konnten sogar Zellen beobachtet werden, die nur mit einem dünnen Fortsatz zwischen die Basis von zwei Epithelzellen reichten, während der gesamte übrige Zelleib weit im übrigen mesenchymalen Bindegewebe lokalisiert war.

IV. Diskussion

Funktion der Vorniere

Das Bild des Vornierenapparates des Hühnchens entspricht dem Bild eines typischen einschichtigen Epithelverbandes: Polare Gliederung, die durch die Kernlokalisation und Aufteilung der Zellorganellen, Unterschiede im Verlauf der apikalen und basalen Zellmembran und die Verankerung an der Basalmembran deutlich wird. Die Interzellularlücken werden im apikalen Bereich abgedichtet durch "tight junctions" oder zonulae occludentes. Es besteht also aufgrund dieses Bildes kein Zweifel, daß es sich wegen der besonderen Kontaktverhältnisse um ein echtes Epithel handelt. Funktionell bedeutet das eine Abdichtung des Zellverbandes und die Möglichkeit für einen gerichteten Stofftransport. Damit konnte dem Vornierentubulus beim Hühnchen die Fähigkeit zur Ausübung bestimmter Funktionen zugesprochen werden, wie sie dort und auch bei anderen Tierarten schon von anderen Autoren vermutet wurde (Christensen, 1964; Armstrong, 1932; Gersh, 1937; Gibley, 1964; Gibley and Chang, 1966; Fox, 1963). Ob tatsächlich eine Funktion von den Vornierenkanälchen des Hühnchens zu fordern ist, hängt aber zweifellos noch von anderen Faktoren ab. So muß das abführende System bereits eine Verbindung zur Kloake haben, die Verbindung zur Coelomhöhle müßte offen sein und Gefäße müßten sich differenziert haben. Eine Aussage über diese Verhältnisse ist jedoch allein elektronenmikroskopisch nur schwer möglich. Besonders aufgrund des elektronenmikroskopischen Bildes des ersten Tubulustypes ließe sich aber eine Funktion vermuten. Diese Zellen enthalten in genügender Zahl Mitochondrien, um Energie für einen aktiven Transport zur Verfügung zu stellen, enthalten Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums für Syntheseprozesse und weisen apikal und lateral Fortsatzbildungen auf. Ein derartiges Zellmembranverhalten finden wir bei allen Zellen, die mit Stofftransport im Sinne einer Resorption beschäftigt sind, am ausgeprägtesten am

proximalen Tubulusepithel der Niere und am Dünndarmepithel (Literatur siehe Merker, 1969; Thoenes und Langer, 1969). Sie lassen sich jedoch auch an anderen resorbierenden Epithelien nachweisen, z.B. an der Gallenblase (Kaye et al., 1966). Interessant sind besonders die seitlichen Fortsätze, die mit der Existenz von weiten Interzellularräumen einhergehen. Letztere entsprechen funktionell einem Bild, das typisch ist für Ionen- und Wassertransport. Ionen, besonders K^+ , werden von der Zelle aufgenommen und aktiv in den Interzellularraum gepumpt. Das Wasser folgt passiv nach, führt dadurch zu einer passiven Erweiterung dieser Interzellularräume (Haberich et al., 1968; Herzer et al., 1969, 1970; Curran and McIntosh, 1968).

Die Diskussion funktioneller Probleme hat also wahrscheinlich nur Gültigkeit für den Typ 1 der Tubuluszellen, der sich durch eine Oberflächenvergrößerung und Fortsatzbildung auszeichnet. Beim Typ 2 dagegen fällt die Vorstellung einer ablaufenden Funktion viel schwerer. Ihre Feinstruktur hat keinerlei Ähnlichkeit mit resorbierenden, sezernierenden oder aktiv transportierenden Zellen. Hier erinnern sie an einfaches Epithel, das nur sehr wenig die Flüssigkeit im Lumen beeinflusst und wesentlich eine nur auskleidende Funktion hat. Solche Zellen mit glatter Oberfläche, deren Apex sich etwas in das Lumen hineinwölbt, erinnert an tiefere Sammelrohrabschnitte. Aufgrund des elektronenmikroskopischen Bildes könnten also durchaus verschiedene Tubulusabschnitte in der Vornierenanlage des Hühnchens unterschieden werden. Dieser Befund erinnert an Diskussionen älterer Autoren, die weniger aus zytologischen, sondern eher aus mikroskopischen Gründen, d.h. aus der Anordnung und dem Verlauf verschiedene Tubulusabschnitte auseinanderhielten (Literatur siehe Felix, 1909). Die unterschiedliche Morphologie im elektronenmikroskopischen Bild der Tubuluszellen könnte durchaus in diesem Sinne gedeutet werden.

An manchen Stellen aber fällt in den Tubulusabschnitten, die vom 2. Zelltyp ausgekleidet werden, der außerordentlich unregelmäßige Verlauf der Epithelgrenze zum Bindegewebe hin auf. Dieser Befund läßt noch eine andere Deutung der Zellverbände vom 2. Typ zu. Beim Aufbau und beim Wachstum der Vornierenkanälchen war in den Anfangsstadien eine schlechte Abgrenzung der Epithelzellen zum Bindegewebe hin zu erwarten. Die geringe Zytoplasmadifferenzierung, das Fehlen spezieller Zytoplasmaorganellen, das reichliche Vorkommen von freien Ribosomen sprechen für einen sehr undifferenzierten Zustand dieser Zellen. Es könnte sich also um Tubulusabschnitte handeln, die sich neu formieren. Diese Deutung ist in den Tubulusbereichen mit unregelmäßig verlaufender basaler Zellmembran der Epithelzelle berechtigt.

Auflösung

Bei der Durchsicht unserer Aufnahmen überraschte zunächst, daß Zellen embryonaler Epithelverbände alle Zeichen einer Regression bis hin zum völligen Untergang zeigten. Die Ursachen des frühen Gewebstodes entziehen sich unseren Kenntnissen. Schädigungen der Enzymausstattung, Energiemangel oder genetische Determination (Code of death) könnten angeführt werden (Glücksman, 1930, 1965; Schweichel, 1972; Schweichel und Merker, 1972).

Morphologisch ist der Auflösungsmechanismus mit dem De Duve'schen Lysosomenkonzept zu erklären. Die Strukturen, die wir aufgrund dieser Vorstellungen erwarteten, konnten wir nachweisen (De Duve, 1959, 1963, 1964; De Duve and Wattiaux, 1966; Novikoff, 1961; Novikoff et al., 1964):

Zellen mit einer variierenden Anzahl von Zytolysosomen, das sind sequestrierte Zellbestandteile im Zytoplasma, die man als Adaptationsversuch der Zelle deuten kann;

Phagolysosomen in Mesenchymzellen; sie sind in den zerbrochenen Epithelverband eingedrungen und haben Zellfragmente aufgenommen

und schließlich Zellen mit Fettablagerungen als erste Zeichen der Stoffwechselstörung.

Die Gewebsuntergänge scheinen für die normale Ontogenese von großer Bedeutung zu sein. Bereits Glücksman (1930, 1965) formulierte sehr genau, welche große Rolle diese nekrotischen Prozesse während der Embryonalzeit spielen. In der Folgezeit sind zahlreiche andere Arbeiten mit ähnlichen Befunden veröffentlicht worden (Saunders, 1966; Schweichel, 1972).

Neben den klassischen und bereits seit langem bekannten Einschmelzungen am Müller'schen und Wolff'schen Gang während der Entwicklung des Urogenitalapparates kennt man inzwischen folgende Stellen im wachsenden Organismus, in denen sich Gewebsuntergänge abspielen: zentrales Extremitätenblastem, Schwimmhäute bei der Ausbildung von Fingern

und Zehen, sekundäre Kanalisierung des soliden Darmschlauches, Öffnung der epithelial verschlossenen Sinnesorgane und bestimmter Bezirke des Gehirns. Diese erstaunlichen Befunde bedeuten also, daß in einem außerordentlich schnell wachsenden Organismus gleichzeitig Gewebsuntergänge ablaufen können. Die Formen des Körpers entwickeln sich nicht allein durch Wachstum, sondern werden auch durch Wegnahme von Gewebe sekundär modelliert (Lit. siehe Glücksmann, 1955 und Schweichel, 1970). Über diese formbildenden Eigenschaften der Gewebsuntergänge hinaus wird ihnen noch eine biochemische Funktion für und während Induktionsvorgängen zugeschrieben. Beim Gewebsuntergang sollen Substanzen freigesetzt werden, die induzierend auf die Umgebung wirken können (Nekrohormone?). Darüber hinaus wird noch diskutiert, daß die bei Änderung der Differenzierungsrichtung notwendige Matritze durch die Nekrose beseitigt wird und dadurch Platz für die Neubildung entsteht (Schwarz, 1966).

Der Wolff'sche Gang

Andere Probleme wirft der zweite Teil der Vornierenanlage auf: der Wolff'sche Gang. Hier spielt nicht die funktionelle Gliederung und Kapazität des Epithelverbandes eine Rolle, wichtiger ist das gerichtete Wachstum dieses Epithelsprosses in das Mesenchym hinein nach kaudal, um die Kloake zu erreichen. Es herrscht jedoch noch Unklarheit über den Mechanismus dieser Proliferation und besonders ihrer Richtungsgebung. Häufig diskutiert wurde das Problem, ob sich der Wachstumskegel durch Teilung seiner Zellen selbst vorwärts schiebt oder ob er per appositionem aus dem umliegenden Mesenchym wächst (Felix, 1909). Auch elektronenmikroskopisch ist eine Stellungnahme zu den verschiedenen noch heftig umstrittenen Hypothesen außerordentlich schwierig oder unmöglich. Abgesehen von der geringen Größe und Dicke der Schnitte erfassen wir nur ein momentanes Bild aus einem ständig wechselnden Vorgang. Man kann also nicht entscheiden, ob eine locker dem Epithelsproß angelagerte Zelle vom Bindegewebe her kommt und bereits Kontakt gefunden hat,

oder ob sie eine vorgeschobene Vorhut des Epithelverbandes ist. Trotz dieser Einschränkung läßt sich aber der Wachstumsvorgang im Elektronenmikroskop genauer definieren. Alle Wachstumsvorgänge der bisher untersuchten ektodermalen Epithelverbände verlaufen völlig anders. In diesem Falle finden wir immer zwischen dem proliferierenden Epithel und dem Mesenchym eine deutlich ausgeprägte Basalmembran (Baldus, 1970; Noack, 1971; Merker, 1972), was bisher an der Zahnanlage, bei Drüsenbildung und bei Wachstumsvorgängen im Gehirn (Augenfortsatz) nachgewiesen werden konnte. Übereinstimmungen bestehen dagegen mit der Morphologie des Wachstums von Kapillarsprossen und mit malignem Wachstum. In beiden Fällen wird eine Basalmembran vermißt bzw. durchbrochen (Tumor). (Baer, 1972; Busch, 1969; Körtge et al., 1967; Wolff, 1971). Diese Zellen schieben sich mit Fortsätzen bei unregelmäßigen Oberflächenverhältnissen in das Mesenchym hinein. Die Bedeutung des Unterschiedes zwischen beiden Formen der Epithelproliferation läßt sich allein morphologisch nicht erklären, jedoch scheint das schnelle Wachstum auf langen Strecken, wie wir es bei Kapillarsprossung und am Wolff'schen Gang voraussetzen können, nur ohne Basalmembran möglich zu sein.

Darüber hinaus ist noch die Wechselwirkung zwischen Mesenchym und Epithel zu berücksichtigen. Zweifellos muß die Richtung des Wachstums am Coelom entlang bis zur Kloake in irgendeiner Form von chemischen Substanzen gesteuert werden. Als Arbeitshypothese könnte sogar der Begriff einer "Chemotaxis" eingeführt werden. Aus induktiven Vorgängen am Ektoderm wissen wir aber, daß mit der Bildung der Basalmembran die Wechselwirkung zwischen Epithel und Mesenchym weitgehend aufhört oder zumindest geringer wird.

Bei malignem Wachstum von Epithel in Bindegewebe hinein wird häufig auch eine Beteiligung des Bindegewebes selbst bei der Auslösung dieser Vorgänge diskutiert. Hier liegen sogar schon einzelne morphologische Befunde vor, die von einer Auflösung und einer Aktivitätssteigerung des Bindegewebes sprechen. Ähnliche Vorgänge konnten wir aber nicht nachweisen.

Allerdings ist ihr Nachweis in dem embryonalen, primitiven Mesenchym, das bereits stark aufgelockert ist, nur schlecht möglich (Ashworth et al., 1961; Busch, 1969; Frei, 1962).

V. Zusammenfassung

Der Untersuchung liegen in den letzten Jahren gesammelte elektronenmikroskopische Aufnahmen von der Vornierenanlage und eigene Schnittserien zugrunde. Das Material lieferte ein Hühnerstamm, der seit Jahren zu Versuchen im II. Anatomischen Institut herangezogen wird. Die Keime wurden nach einer Bebrütungsdauer von 24 - 100 Stunden fixiert.

In der Vorniere des Hühnchens wurden zwei Typen von einschichtigem Tubulusepithel gefunden.

Das erste wies alle Kriterien eines aktiv transportierenden Resorptionsepithels auf. Oberflächenvergrößerung durch apikale und laterale Fortsatzbildung, polare Gliederung durch basale Kernlokalisation und Aufteilung der Zellorganellen; Mitochondrien und Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums kommen in genügender Zahl vor. Die Epithelzellen sind an einer Basalmembran verankert und die Interzellularlücken im apikalen Bereich durch "tight junctions" oder zonulae occludentes abgedichtet.

Der zweite Zelltyp erinnert an einfaches auskleidendes Epithel mit allseitig glatten Verlauf der Zellmembran und wenig strukturiertem Zytoplasma. Neben dem basal lokalisierten Kern überwiegen freie Ribosomen, zwischen denen regellos verteilt Mitochondrien, kurze Hohlräume des rauen endoplasmatischen Retikulums und einige elektronendichte Einschlüsse liegen. Dieser letzte Zelltyp kommt in zwei Arten vor: Der erste zeichnet sich durch eine klare Abgrenzung zum Bindegewebe hin und eine vollständige Basalmembran aus, der zweite durch eine zerklüftete Epithel-Mesenchymgrenze mit nur unvollständig ausgebildeten Basalmembranabschnitten. Es wurde die Funktionsfähigkeit der Vornierentubuli diskutiert und eine Deutung der zwei Zelltypen versucht.

An Auflösungserscheinungen wurden Fetteinschlüsse, eine variierende Anzahl an Zytolysosomen, d.h. sequestrierten

Zellbestandteilen sowie Mesenchymzellen, die Zellfragmente in Phagolysosomen aufgenommen hatten, gefunden. Letztere gleichen hochaktiven Freßzellen des erwachsenen Organismus. Der Auflösungsmechanismus wurde teilweise mit dem De Duve'schen Lysosomenkonzept erklärt und die Bedeutung von Auflösungserscheinungen in embryonalen Geweben diskutiert.

Bei der elektronenmikroskopischen Betrachtung des Wolffschen Ganges unterscheiden wir die fertige Epithelröhre des von Tubulusanschlüssen freien Endabschnittes und seine Proliferationsknospe. Die Zellen des ausgebildeten Abschnittes gleichen dem beschriebenen zweiten Zelltyp des auskleidenden Tubulusepithels mit klarer Abgrenzung gegen das Bindegewebe hin. Lediglich die Morphologie der Mitochondrien weicht von dem Bild etwas ab.

Den Übergang zur Wachstumszone erkennt man an der Abnahme der Zellorganellen und Zunahme der Ribosomen bei unverändert gebliebenem Kern. Die Epithel-Mesenchym-Grenze, ein wichtiges Kriterium für den Proliferationsmodus, wird immer unregelmäßiger, die Basalmembran immer bruchstückhafter. Teilweise sind sie durchbrechende Epithelzellfortsätze nachweisbar, wie sie bei malignem Wachstum vorherrschen. Insgesamt ähnelt der Proliferationsprozeß dem von schnell wachsenden Gefäßsprossen..

- Armstrong, F. B. The embryonic origin of function in the pronephros through differentiation and parachyma-vascular association
Am. J. Anat. 51, (1932) 157 - 188
- Ashworth, C. T.; Stembridge, V. A. and Luibel, F.I. A study of basement membranes of normal epithelium. carcinoma in situ, and invasive carcinoma of uterine cervix utilizing elektron microscopy and histochemical methods
Acta Cytol. 5, 369 - 383 (1961)
- Bär, Th. Über die Morphogenese der kapillären Basalmembran während der Gefäßentwicklung im Cerebralcortex der Ratte
Dissertation an der FU Berlin, 1971
- Baldus, A. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die frühesten Differenzierungsphasen der Zahnleiste bei der Ratte
Dissertation an der FU Berlin, 1969
- Busch, W. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Tumor-Bindegewebsgrenze beim Mammacarcinom der Frau
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 346, 15-28 (1969)
- Christensen, A. K. The structure of the functional pronephros in larvae of ambystoma opacum as studied by light and electron microscopy
Am. J. Anat. 115, (1964) 251 - 278
- Clara, M. Entwicklungsgeschichte des Menschen
Leipzig, 1955
- Curran, P. F. and Mc Intosh, J. R. A model system for biological water transport.
Nature (London) 193, 347 (1967)
- de Duve, C. Lysosomes, a new group of cytoplasmatic particles.
In: Subcellular Particles, T. Hayashi, NY, Pergamon Press (1959) 128
- de Duve, C. The lysosome concept.
In: Lysosomes, A.V.S. de Reuck, M.P. Cameron, London, J.A. Churchill (1963) 1

- de Duve, C. From cytochromes to lysosomes.
Fed. Proceed. 23, 1045 (1964)
- de Duve, C.,
Wattiaux, R. Functions of lysosomes.
Ann. Rev. Physiol. 28, 435 (1966)
- Felix, W. Die Entwicklung der Harn- und Geschlechtsorgane.
In: Band II (Sonderdruck) aus Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen - Keibel, F. und Mall, F.P. 732 - 809 (1910)
- Fox, H. The amphibian pronephros.
Quart. Rev. Biol. 38, (1963)
1 - 25
- Frei, I. V. The fine structure of the basement membrane in epidermal tumors.
J. Cell Biol. 15, 335 - 342 (1962)
- Gersh, J. The correlation of structure and function in the developing mesonephros and metanephros.
Contr. Embryol. Carnegie Inst. Wash. publ. 26, 33 - 58 (1937)
- Gibley, C. W. jr.;
Chang, J. P. Electron microscopic observations on the functional mesonephros of the eight day chick embryo.
Am. Zool. 6, 531 (1966)
- Gibley, C. W. jr. Histochemistry of the developing pronephros and mesonephros of the chick embryo.
Am. Zool. 4, 119 (1964)
- Gibley, C. W. jr. Histochemistry of the mesonephros in the developing chick.
Texas Rep. Biol. Med. 25, 380 - 395
Nr. 3 (1967)
- Glücksman, A. Über die Bedeutung von Zelluntergängen für die Formbildung epithelialer Organe.
Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 93, 35-92 (1930)
- Glücksman, A. Cell death in normal development.
Arch. Biol. (Liège) 76, 419 - 457 (1965)
- Haberich, F. J.;
Herzer, R.;
Aziz, O.;
Dennhardt, R. Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm.
1. Mittlg.: Technik der extrakorporalen Perfusion beliebiger, vorübergehend funktionell isolierter Darm-

- abschnitte an der wachen Ratte.
Z. ges. exp. Med. 148, 223 (1968)
- Heidekrüger, R.;
Merker, H. J. Elektronenmikroskopische Untersuchung der Linsenentwicklung bei Rattenembryonen.
Z. anat. Entwickl.-Gesch. 136, 115 - 124 (1972)
- Herzer, R.;
Merker, H. J.;
Haberich, F. J. Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm.
3. Mittlg.: Die Bedeutung der Interzellularspalten für den Nettoflüssigkeitstransport am Dünndarm (Rattenversuche).
Z. ges. exp. Med. 150, 239 (1969)
- Herzer, R.;
Merker, H. J.;
Dennhardt, R.;
Haberich, F. J. Resorptions- und Sekretionsstudien am Darm.
Z. ges. exp. Med. 152, 8 - 19 (1970)
- Jaffee, O. C. Cellular differentiation in the anuran pronephros.
Anat. Rec. 145, 179 - 182 (1963)
- Junqueira, L. C. V. Phosphomonoesterase and localisation in the mesonephros of the chick embryo.
Anat. Rec. 169, 347 (1951)
- Kaye, G. I.;
Wheeler, H. O.;
Whithlock, R. T.;
Lane, N. Fluid transport in the rabbit gallbladder. a combined physiological and electron microscopic study.
J. Cell Biol. 30, 237 (1966)
- Keibel, F.;
Abraham, K. Normentafel zur Entwicklungsgeschichte des Huhnes (Gallus domesticus).
Verlag Gustav Fischer, Jena 1900
- Körtge, P.;
Merker, H. J. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an experimentell erzeugten transplantablen Plasmazelltumoren der Maus.
Morphol. Jb. 111, 74 - 85 (1967)
- Loewenstein, W. R. Permeability of membrane junctions.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 137, 44 - 472 (1966)
- Merker, H. J. Elektronenmikroskopische Morphologie der intestinalen Resorption. Sonderdruck aus Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 53. Tagung, gehalten in Mainz

- vom 27. bis 31.5.1969
Gustav Fischer Verlag Stuttgart
1969
- Merker, H. J. Persönliche Mitteilung (1972)
- Moog, F. Lokalisation of alkaline and acid phosphatases in the early embryogenesis of the chick.
Biol. Bull. 86, 51 - 80 (1964)
- Noack, W. Die Morphologie und Bedeutung der physiologischen Zellnekrosen während der Handentwicklung bei Rattenfoeten (in press)
Vers. Anat. Ges. 1. bis 4.6.1971
Zagreb
- Novikoff, A. B. Lysosomes and related particles.
In: The Cell, vol. 2, J. Brachet, E. Mirsky, NY, Academic Press 423 (1961)
- Novikoff, A. B.;
Essner, E.;
Quintana, N. Golgi apparatus and lysosomes.
Fed. Proceed. 23, 1010 (1964)
- Patten, B. M. The early embryology of the chick.
The Blakiston-Company, Philadelphia, Toronto 1929, 3. Edition
- Saunders, J. W. Death in embryonic systems.
Science 154, 604 - 612 (1966)
- Schwarz, W. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Lysosomen im Blastem der Extremitätenknospe der Ratte.
Z. Zellforsch. 73, 27 - 36 (1966)
- Schweichel, J. U. Morphological studies on the problem of physiological cell death during embryonic development.
Gehalten auf dem Symposium: Metabolic pathways in mammalian embryos during organogenesis and its modification by drugs, 1970 in Berlin, veröffentlicht im Symposium-Bericht (im Druck)
- Schweichel, J. U. Ultrastructure of physiological cell death during embryogenesis in rat foetuses
Symposium on electron microscopy abstract book, May, 2. bis 5. 1972
18, Istanbul/Türkey

- Schweichel, J. U.;
Merker, H. J. Various types of cell death in embryonic tissues under the electron microscope.
1972 (in Vorbereitung)
- Starck, D. Embryologie.
Stuttgart 1970
- Thoenes, W.;
Langer, K. H. Cellstructures of the renal tubules in general and in relation to special transport mechanisms.
In: Renaler Transport und Diuretika, Springer-Verl. Heidelberg-New-York-Wien 1969
- Wolff, J. R. Ultrastruktur der Kapillarwand.
In: Lehrbuch der Physiologie in Einzeldarstellungen, Ed. "Kreislauf". Trendelenburg, Schütz, Springer-Verl. (im Druck) (1971)

Zu Bild 1

Tubulus aus dem Vornierenbereich mit einer einschichtigen Epithelauskleidung (E), die dem weniger differenzierten Typ zuzurechnen ist.

Basalmembran fast kontinuierlich erhalten (↓).

L = Tubuluslumen

I = Epithelialer Interzellularraum

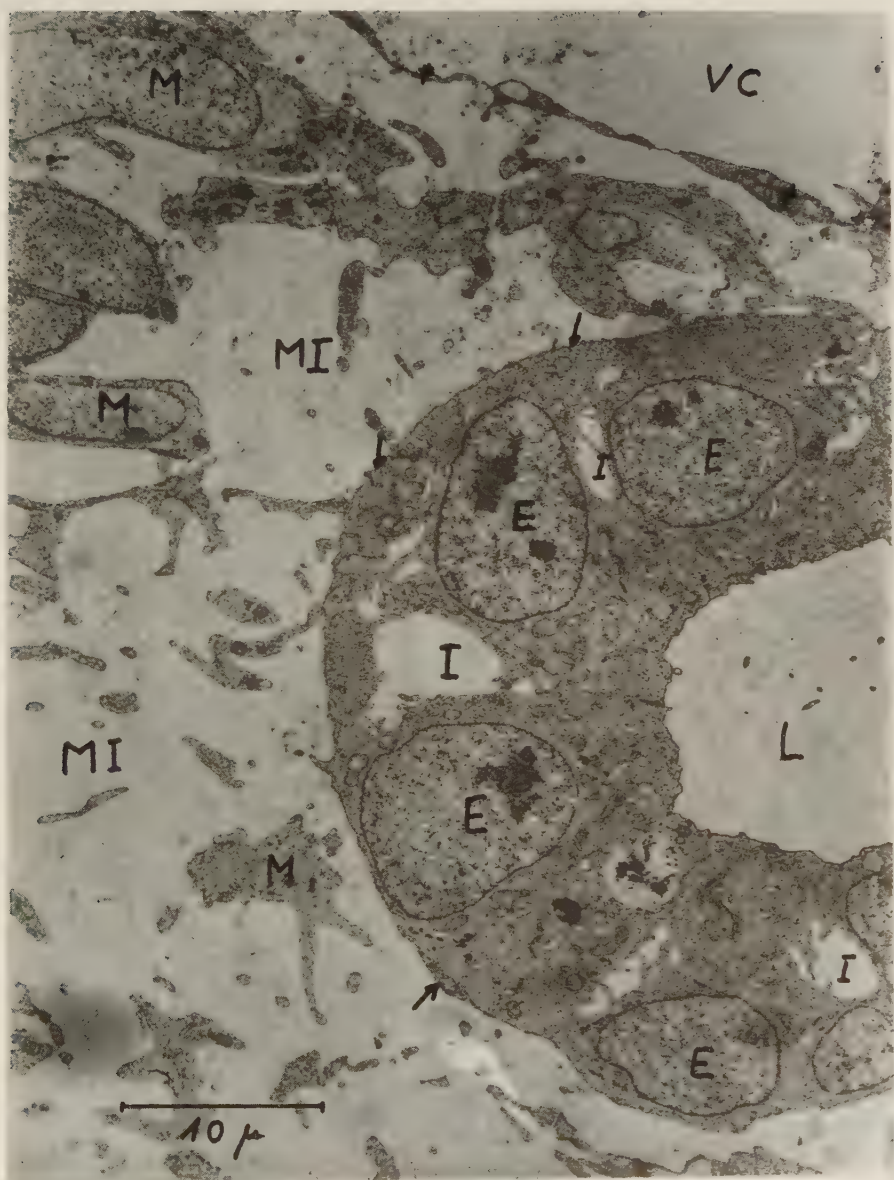
M = Mesenchymzellfortsätze

MI = Mesenchymaler Interzellularraum

VC = Lumen der Vena cardinalia

= Endothel der Vena cardinalia

Vergrößerung 1 : 4000



Ausschnitt aus Bild 1

MI = Mesenchymaler Interzellularraum

I = Epithel

L = Lumen

N = Nucleus

No = Nucleolus

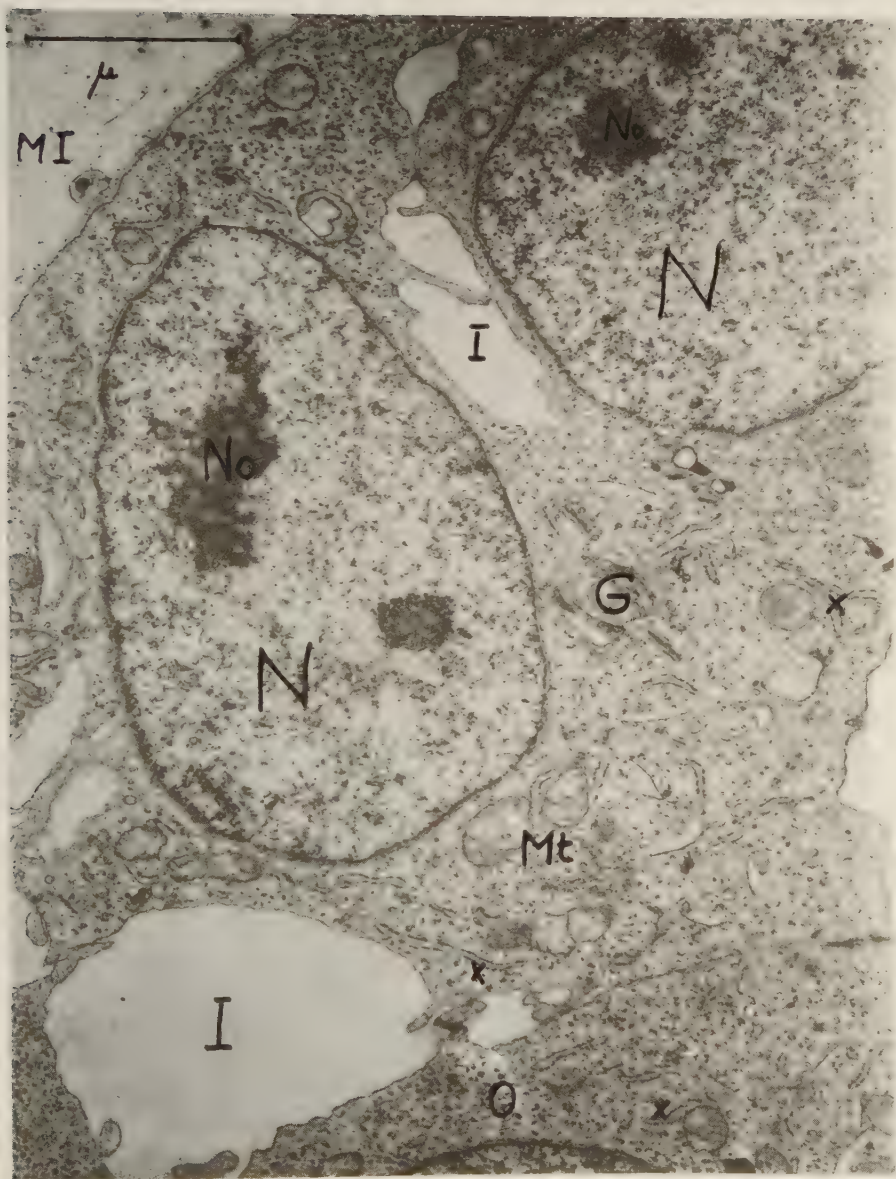
O = freie Ribosomen

Mt = Mitochondrien

X = Endoplasmatisches Reticulum

G = Golgi-Apparat

Vergrößerung 1 : 40.000



Zu Bild 3

Querschnitt einer Wand des hochdifferenzierten Tubulus im Vornierenbereich mit ausgeprägten Zellfortsätzen und Verzahnungen (*), zahlreiche Mitochondrien (X) und freie Ribosomen

Bm = Basalmembran

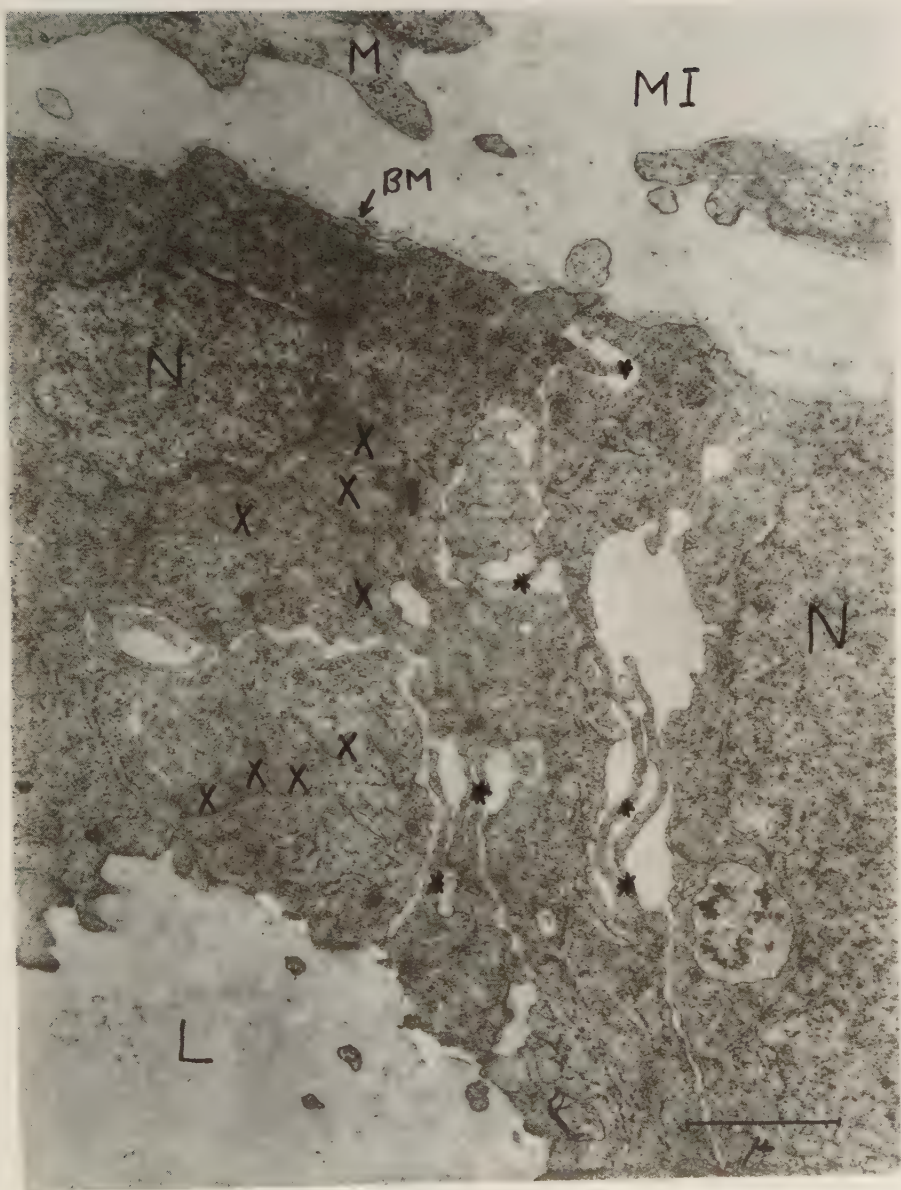
N = Nucleus

L = Lumen

M = Mesenchym

MI = Mesenchymaler Interzellularraum

Vergrößerung 1 : 30.000



Zu Bild 4

(*) Tight junction

(↓) Close contact

X = Mitochondrien

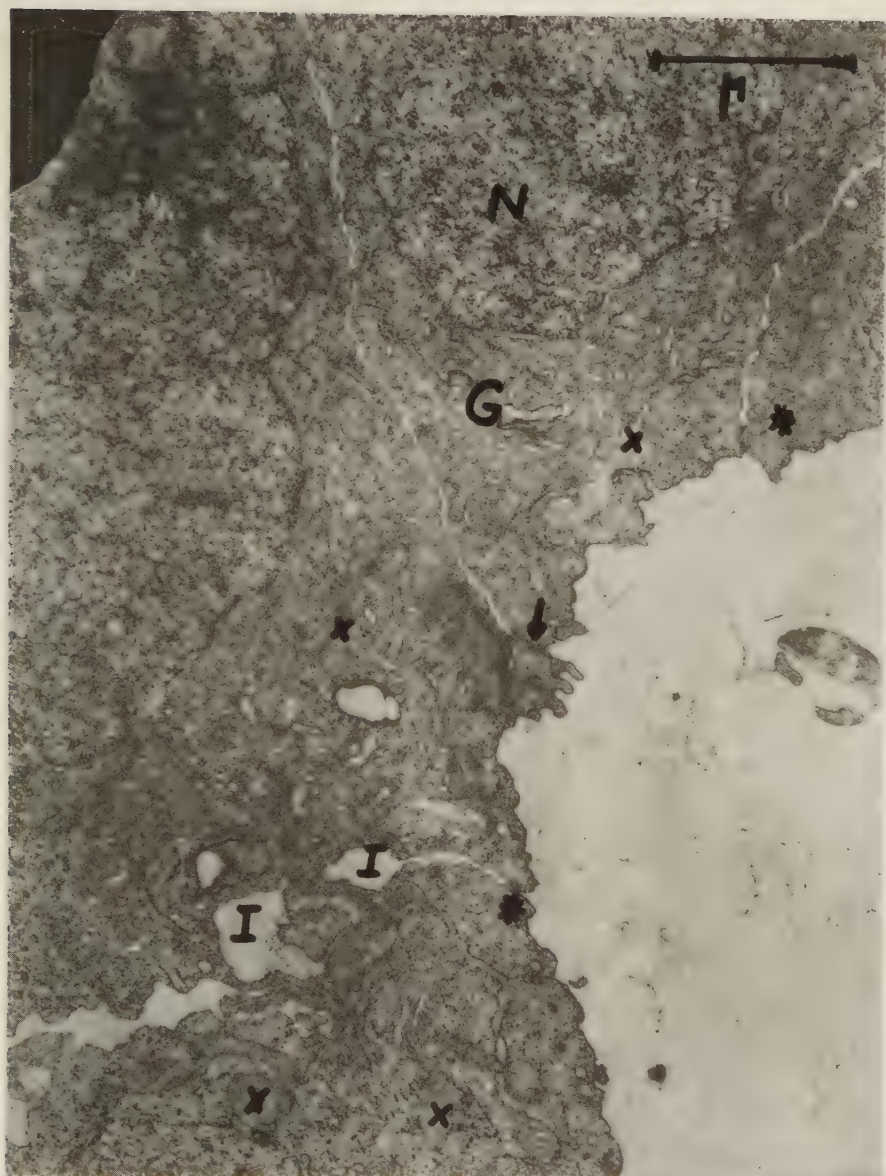
G = Golgi-Apparat

N = Nucleus

L = Lumen

I = Epithelialer Interzellularraum

Vergrößerung 1 : 40.000

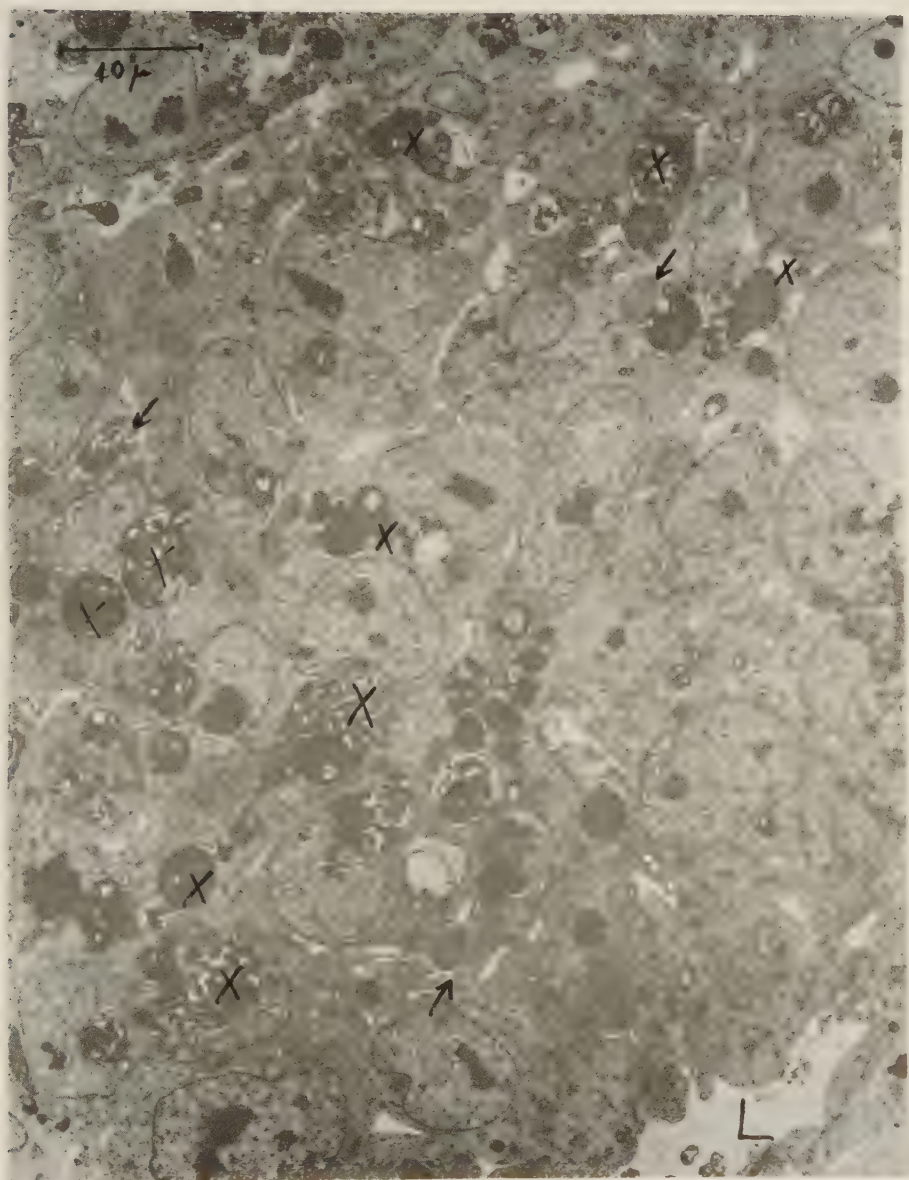


Zu Bild 5

Tangentialschnitt einer in Auflösung begriffenen Vornierenanlage mit zahlreichen extrazellulären Zelltrümmern (✓) und intrazellulären Phagolysomen (X)

L = Lumen

Vergrößerung 1 : 2500



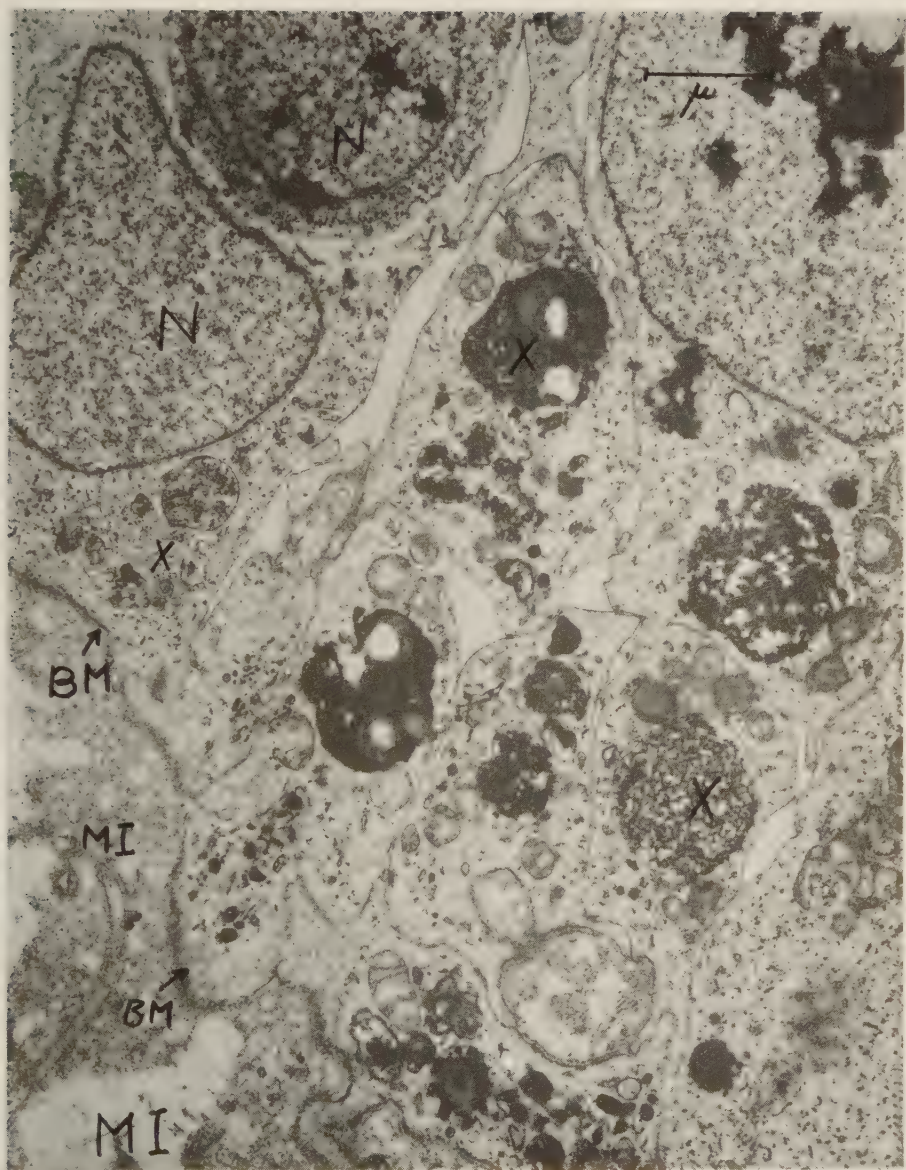
Zu Bild 6

Basaler Teil einer einschmelzenden Vornierenanlage,
Zellen mit zahlreichen Phago- und Zytolysosomen (X)

MI = Mesenchymaler Interzellularraum

BM = Basalmembran

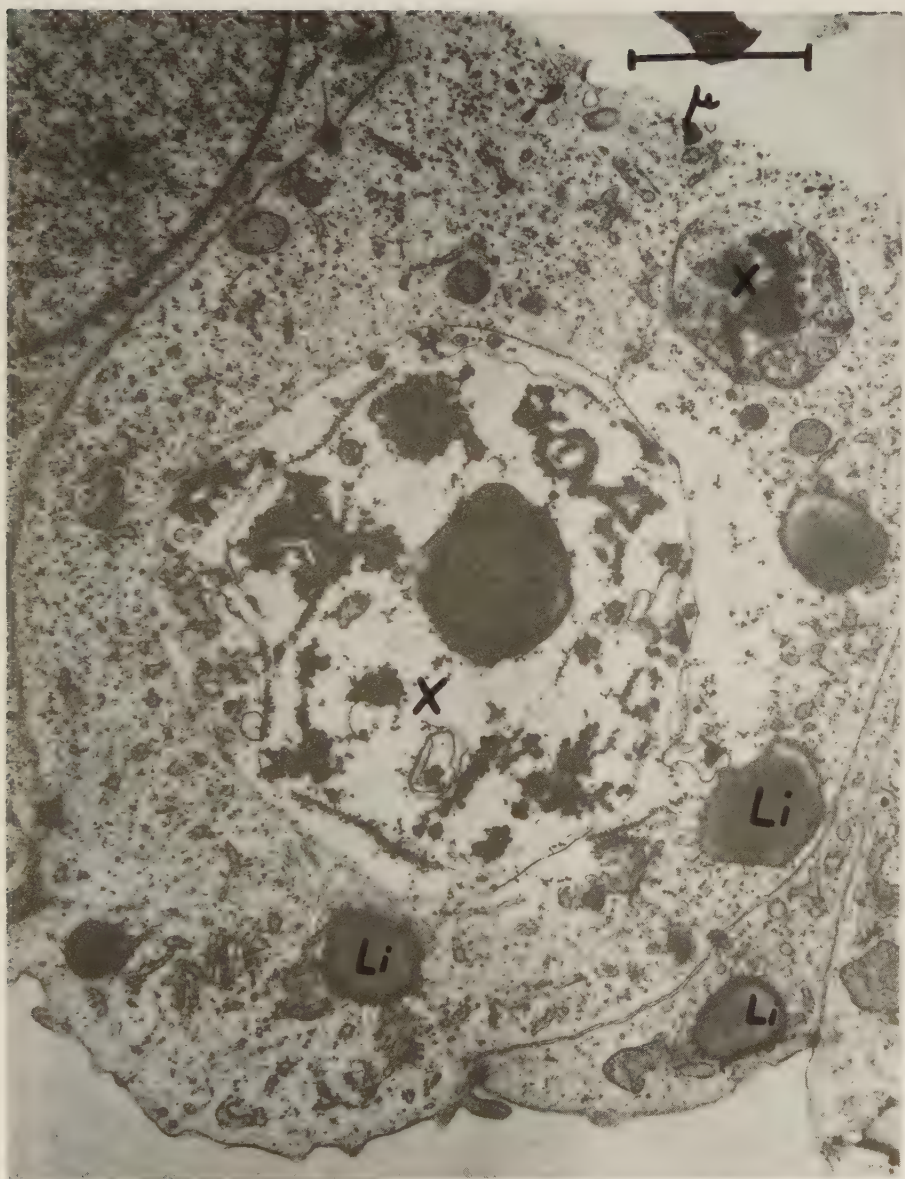
Vergrößerung 1 : 25



Zu Bild 7

Apikaler Teil einer Zelle aus einer einschmelzenden Vornierenanlage mit riesigen Zytolysosomen und Lipideinschlüssen (Li)

Vergrößerung 1 : 35.000



Zu Bild 8

Wolff'scher Gang im Bereich der proliferierenden Knospe ohne scharfe Begrenzung zum Bindegewebe hin. Die Basalmembran fehlt.

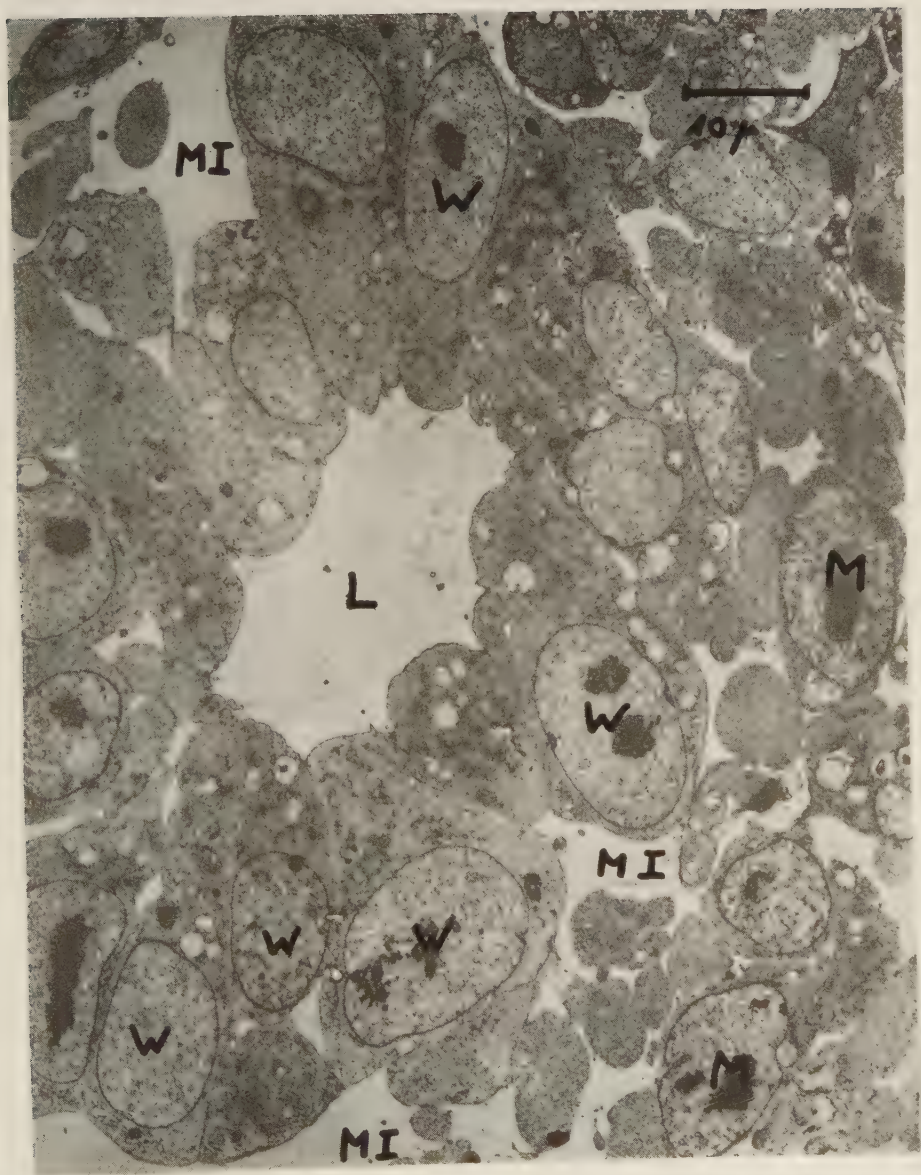
W = sichere Zellen des Wolff'schen Ganges

M = sichere Mesenchymzellen

MI= Mesenchymaler Interzellularraum

L = Lumen

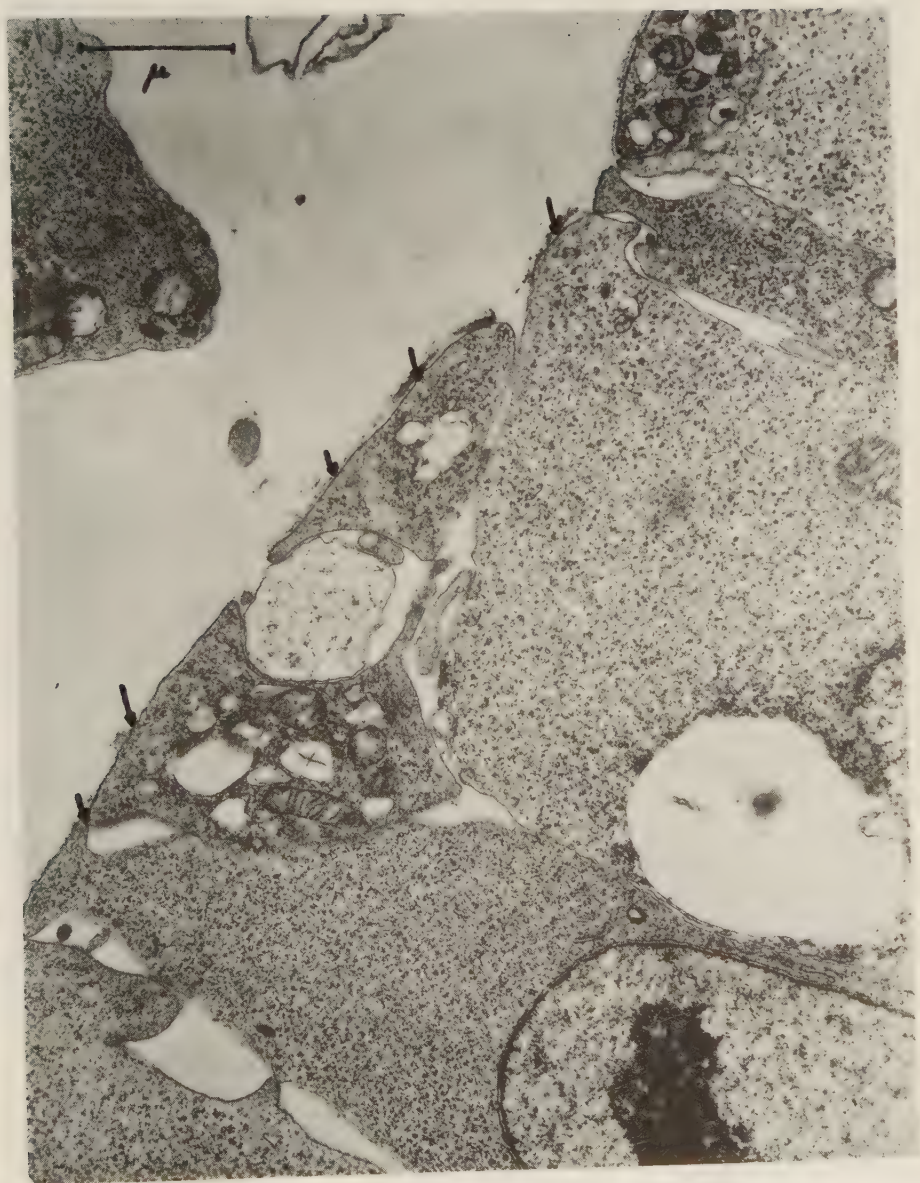
Vergrößerung 1 : 2500



Zu Bild 9

Basaler Teil der Epithelien des Wolff'schen Ganges etwas oberhalb der Proliferationsknospe, beginnende Basalmembranbildung (↓)

Vergrößerung 1 : 30.000



Zu Bild 10

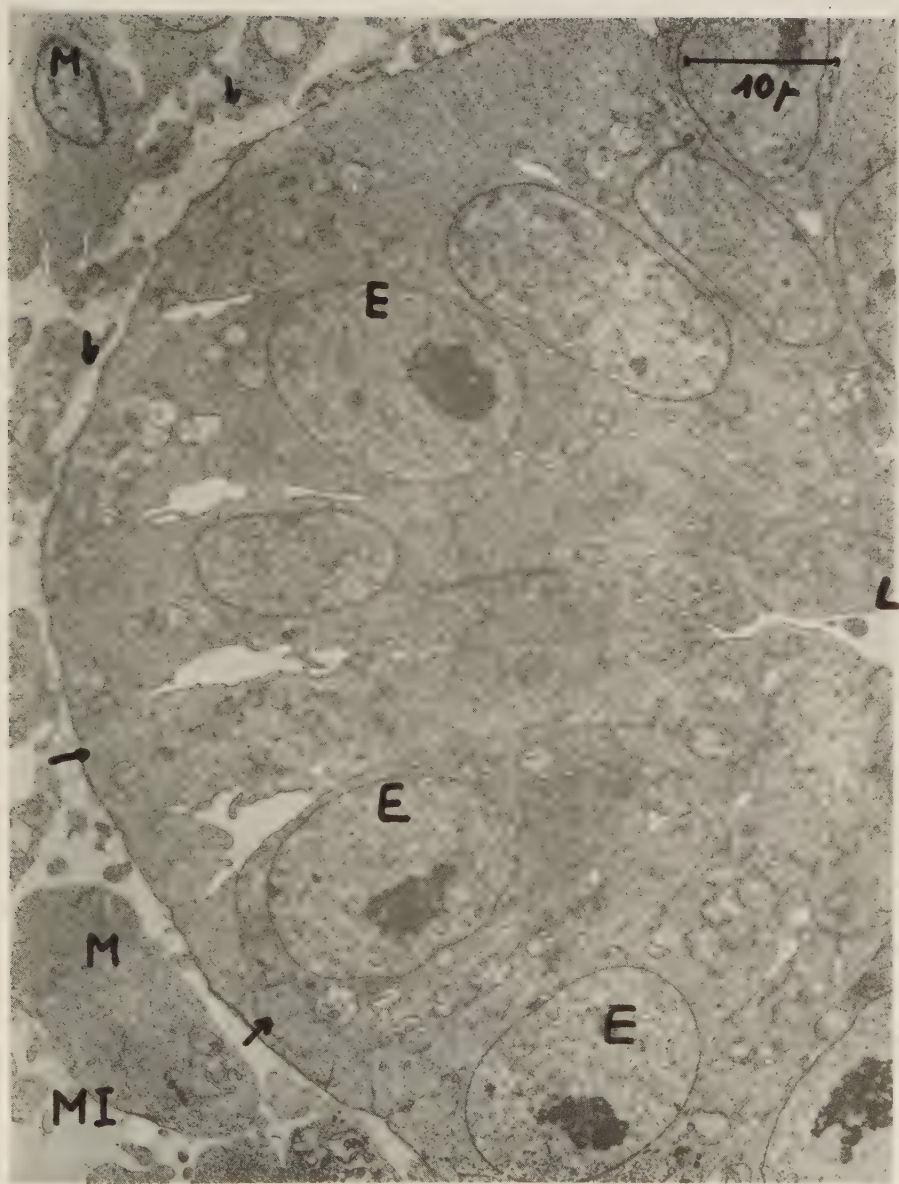
Fertig differenzierter Wolff'scher Gang mit prismatischen Epithelzellen (E) und scharfer Abgrenzung zum Mesenchym hin.

L = Lumen

M = Mesenchymzellen

MI = Mesenchymaler Interzellularraum

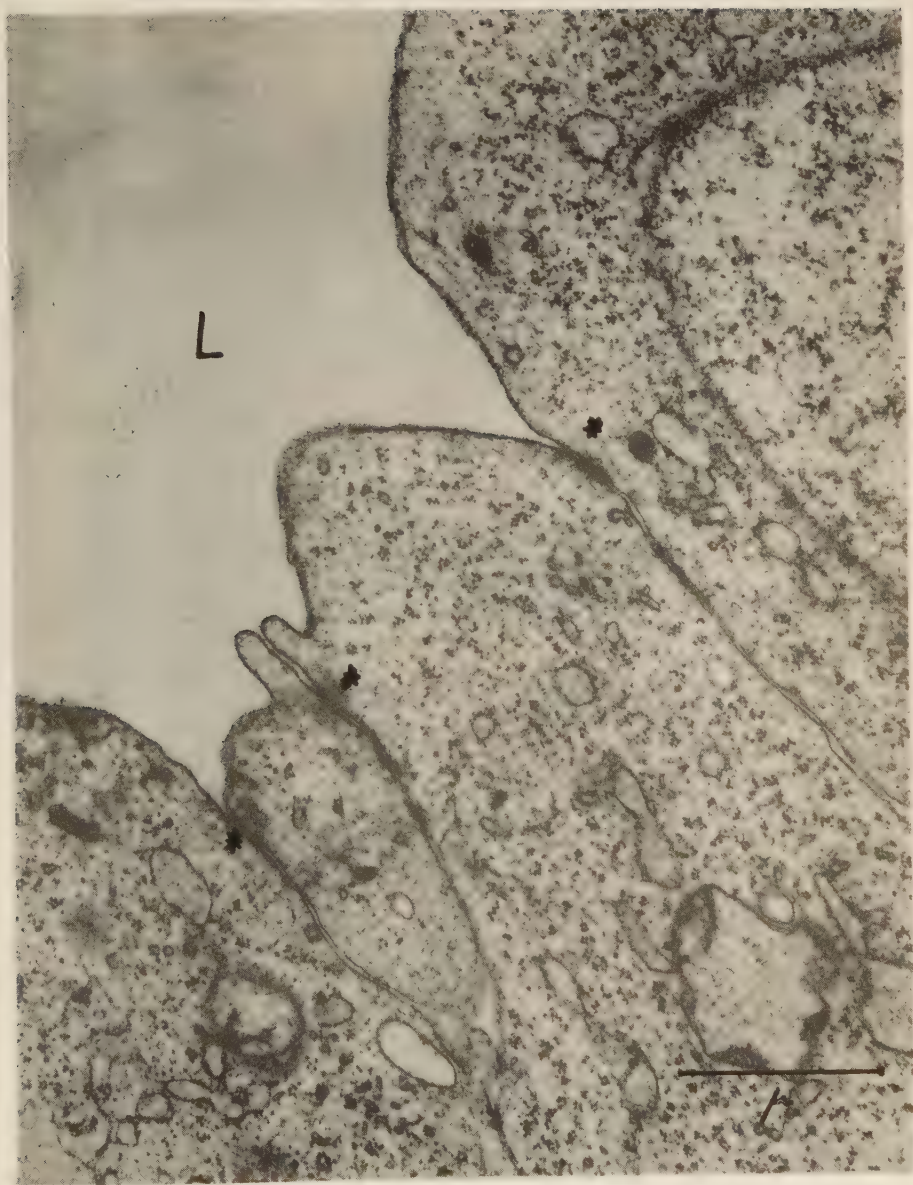
Vergrößerung 1 : 4000



Zu Bild 11

Apikaler des Wolff'schen Ganges mit buckelförmiger Vorwölbung in das Lumen (L), tight junctions (✱) an den Berührungsstellen.

Vergrößerung 1 : 45.000



Herrn Professor Merker danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, die wertvollen Hinweise und Anregungen und seine stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 2. April 1944 wurde ich, Erna Stempinski, geb. Nentwig, als 2. Kind des Schreiners Max Nentwig und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Klenner in Habelschwerdt/Schlesien geboren.

1946 wurden wir aus Schlesien ausgewiesen und zogen nach Oelde/Nordrhein-Westfalen.

Hier besuchte ich von 1951 - 1958 die Volksschule.

1958 erfolgte der Wechsel zum Staatl. Aufbau-Gymnasium Warendorf.

1964 bestand ich die Reifeprüfung und begann im WS 1964/65 das Medizinstudium an der FU Berlin.

1968 heiratete ich den Studenten der Mathematik Uwe Olaf Stempinski und wurde unsere Tochter Susanne geboren.

Im März 1971 legte ich das Med. Staatsexamen mit der Note "Gut" ab.

Meine MA-Tätigkeit leistete ich vom 1.4. - 31.7.1971 in der Chirurg. Univ. Klinik des Klinikums Westend, vom 1.8. - 31.11.1971 in der Med. Klinik des Klinikums Steglitz und vom 1.12.1971 - 31.5.1972 im Pathol. Institut des Städt. Wenckebach-Krankenhauses Tempelhof ab.

Seit dem 1.6.1972 bin ich Wiss. Assistentin im Pathologischen Institut des Klinikums Westend.

Am 20.12.1975 wurde unser Sohn Florian geboren.

